

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булашова О.В. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца / О.В. Булашова, И.М. Игнатьев, Р.А. Бредихин // Клинич. медицина. – 2003. – № 12. – С. 32-35.
2. Комаров А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 39-43.
3. Корнева В.А. Мультифокальный атеросклероз: клиничко-патогенетические синдромы / В.А. Корнева, Н.В. Долбикова, В.И. Мазуров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 45-52.
4. Мамедалиева С.А. Ишемический инсульт, обусловленный атеротромбозом сонных артерий / С.А. Мамедалиева // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 13-14. – С. 249-250.
5. Causes and consequences of cerebral small vessel disease. The RUN DMC study: a prospective cohort study. Study rationale and protocol / Van A.G. Norden, de K.F. Laat, R.A. Gons [et al.] BMC Neurology. 2011. – Vol. 11. – P. 29.
6. Ernest Palomeras Soler. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences / Ernest Palomeras Soler, Virginia Casado Ruiz // Current Cardiology Reviews. – 2010. – Vol. 6. – P. 138-149.
7. Intracranial Atherosclerosis: The Natural History and Management Strategies / Ossama Mansour, Martin Schumacher, Mohammad A. Farrag, Foad Abd-Allah // World J. Cardiovascular Diseases. – 2014. – Vol. 4, N 7. – P. 350-360.
8. Self-report of stroke, transient ischemic attack, or stroke symptoms and risk of future stroke in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Stroke / S.E. Judd, D.O. Kleindorfer, L.A. McClure [et al.] // J. Cerebral Circulation. – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 55-60.

Стаття надійшла до редакції
22.11.2017



УДК 616-006.04-076-097.3-079.4

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124915>

**О.В. Пославська,
І.С. Шпонька,
П.О. Гриценко,
О.А. Алексєєнко**

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАНЦИТОКЕРАТИН-НЕГАТИВНИХ НЕОПЛАСТИЧНИХ УШКОДЖЕНЬ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ШІЙ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра патологічної анатомії і судової медицини
(зав. – к. мед. н., доц. О.А. Алексєєнко)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com*

Ключові слова: лімфатичні вузли ший, імуногістохімія, морфометрія, ImageJ
Key words: lymph nodes of the neck, immunohistochemistry, morphometry, ImageJ

Реферат. Морфометрический анализ панцитокератин-негативных неопластических повреждений лимфатических узлов шеи. Пославская А.В., Шпонька И.С., Гриценко П.А.К., Алексєєнко А.А. Пациенты, имеющие диагноз рак с неизвестной первичной локализацией (РНПЛ), в основном относятся к категории онкологической когорты с клинической манифестацией увеличения лимфатических узлов. Случаи РНПЛ занимают 3-5% всех неоплазий любых локализаций и только 20% из них имеют прогностически лучшие шансы

по сравнению с другими 80%. Материалы и методы. В работе было проведено ретроспективное исследование 41 наблюдения неопластического поражения лимфатических узлов шеи без других клинических манифестаций первичной локализации опухоли за период август 2016 - июль 2017 Средний возраст пациентов составил $47,68 \pm 16,41$ года (медиана 46). Целью исследования было проанализировать комплекс морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик Cytokeratin, Papanicolaou негативных фенотипов неопластических поражений лимфатических узлов шеи для совершенствования диагностических алгоритмов. Результаты. Авторами упорядочены объективные параметры ядер опухолевых клеток (площадь, периметр, коэффициент «круглости») по сравнению с размерами обычных лимфоцитов, проведен анализ зависимости размеров ядер от морфологических особенностей и иммунофенотипа неопластического повреждения лимфатических узлов шеи.

Abstract. Morphometric analysis of pancytokeratin-negative neoplastic damages of the lymphatic nodes of the neck. Poslavskaya O.V., Shponka I.S., Gritsenko P.O., Alekseenko O.A. Patients with a diagnosis of cancer with an unknown primary localization (CUPL) are mostly referred to the category of cancer cohort with the clinical manifestation of lymph nodes enlargement. Cases of CUPL occupy 3-5% of all neoplasia of any localization, and only 20% of them have prognostically better chances as compared to other 80%. Materials and methods. The retrospective study 41 observations of the neoplastic lymph nodes in the neck without other clinical manifestations of primary tumor localization during was performed August 2016 - July 2017. The average age of patients was 47.68 ± 16.41 years (median 46). The aim of the study was to analyze the complex of morphological, morphometric and immunohistochemical characteristics of Cytokeratin, Papanicolaou negative phenotypes of neoplastic lesions of lymph nodes of the neck for the improvement of diagnostic algorithms. Results. The authors have adjusted the objective parameters of nuclei of tumor cells (area, perimeter, coefficient of "roundness"), in comparison with the size of ordinary lymphocytes, the dependence of the size of the nuclei on morphological characteristics and the immunophenotype of the neoplastic damage of the lymph nodes of the neck has been analyzed.

Пацієнти, що мають діагноз рак з невідомою первинною локалізацією (РНПЛ), здебільшого відносяться до категорії онкологічної когорти з клінічною маніфестацією збільшення лімфатичних вузлів [3, 4]. І знахідка атипівних (часто анапластичних) клітин під час біопсії призводить до необхідності проведення імуногістохімічного дослідження та розширеного клінічного обстеження пацієнта для встановлення гістогенезу пухлинного процесу. За даними останніх досліджень, випадки РНПЛ займають 3-5% всіх неоплазій будь-яких локалізацій і тільки 20% з них мають прогностично кращі шанси порівняно з іншими 80%. Сприятливі фенотипи включають в себе характеристики статі, локалізації й кількості метастазів, гістологічного типу пухлин і т.ін. Таким чином складається система характеристик, яка дає уявлення про прогноз РНПЛ. Наприклад: жінки з аденокарциномою, що уражує виключно аксиллярні лімфатичні вузли, або чоловіки з метастазами кісток та підвищенням простат-специфічного антигену мають більші шанси, ніж пацієнти з метастазами в печінку або плоскоклітинною карциномою черевної порожнини. Треба відзначити, що до сприятливого варіанту, який уражує лімфатичні вузли ший, належить тільки один фенотип, і це плоскоклітинна карцинома [5, 6, 7].

60% всіх випадків РБПЛ виявляються аденокарциномами помірного (60%), низького ступеня диференціювання або взагалі недиференційовані (30%), плоскоклітинних карцином - приблизно

5% і взагалі недиференційованих пухлин - також 5% [2].

Саме ІГХ методу відводиться первинна роль у дослідженні гістогенезу РНПЛ. У численних дослідженнях останніх десятиріч розроблені алгоритми використання первинної панелі ІГХ маркерів, що дозволяють морфологічно недиференційовані (анапластичні, плеоморфні) пухлини розподілити за походженням на епітеліальні, мезенхімальні, гемопоетичні або меланоцитарні на підставі визначення складу проміжних філаментів (цитокератинів, віментину, нейрофіламентів тощо). Але дослідження додаткових морфологічних та імуногістохімічних ознак пухлин без відомих первинних локалізацій для більш глибокого розуміння патогенезу та прогнозу перебігу залишається актуальним і до теперішнього часу.

Мета – дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик елементів пухлинної тканини метастатичного походження в лімфатичних вузлах ший для вдосконалення діагностичних алгоритмів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу»

(номер державної реєстрації 0116U002827, термін виконання 2016-2018).

Було проведено ретроспективне дослідження 41 спостереження неопластичного ураження лімфатичних вузлів шиї (ЛВШ) (у 4 випадках поєднане з надключичною ділянкою) без інших клінічних маніфестацій первинної локалізації пухлини. Всі зразки були доставлені в морфологічний відділ лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) після первинного морфологічного дослідження для ІГХ диференційної діагностики за період серпень 2016 р. - липень 2017 р. Середній вік пацієнтів становив $47,68 \pm 16,41$ року (медіана 46). Для морфометричного методу використовувалась камера мікроскопа Zeiss Primo Star - AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition, інформативні

поля зору були зафіксовані у форматі .jpg і оброблені в програмі ImageJ з визначенням периметру, площі та круглості ядер, згідно з методикою, описаною в інших публікаціях [1, 2]. Імуногістохімічне дослідження проводилось згідно з протоколами компанії ThermoScientific (TS), (США). У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл занесені в таблицю 1. Статистичний аналіз параметрів площин, периметрів та коефіцієнту круглості клітин проводили в програмах ImageJ та Microsoft Excel з розрахунком мінімального, максимального, медіани, середнього арифметичного та стандартного відхилення [1, 2].

Таблиця 1

Первинні моноклональні антитіла

Первинні антитіла	Клон (разведення)	Локалізація специфічної реакції
Cytokeratin, Pan	AE1/AE3(1:200)	Цитоплазма
Vimentin	V9 (1:250)	Цитоплазма
CD45	Ab-3 (1:200)	Мембрана
S100	Ab-1 (1:100)	Цитоплазма

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ідентифікація метастатичних злоякісних новоутворень починається з аналізу морфології пухлинних клітин, порівняно з лімфоїдною тканиною лімфатичного вузла. Для визначення питання про наявність ушкодження ЛВШ онкологічним захворюванням треба відокремити пухлинні клітини від навколишнього реактивного середовища. У мікрофотографіях зрізів ЛВШ з кортикальною гіперплазією (без непластичного

ушкодження) в програмі ImageJ були визначені морфометричні параметри звичайних лімфоцитів для подальшого порівняння їх розмірів з параметрами непластичних клітин (табл. 2, рис. 1). Окрім площі та периметру об'єктів, ця програма дозволяє розрахувати коефіцієнти «круглості», що надає більше інформації про варіант відмінності пухлинних клітин, порівняно з лімфоїдною тканиною ЛВШ.

Таблиця 2

Показники морфометричного дослідження звичайних лімфоцитів ЛВШ у програмі ImageJ, μm^2 , μm

Показники морфометрії лімфоцитів ЛВШ	Площа (μm^2)	Периметр (μm)	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ)
Середнє значення	16,738	15,993	0,746
Стандартне відхилення	2,693	1,541	0,098
Мінімальне значення	11,708	13,127	0,514
Максимальне значення	23,028	19,008	0,927

Аналізуючи дані таблиці 2, відзначаємо невеликі за площею $16,738 \pm 2,693 \text{ мкм}^2$ (від 11,708 до $23,028 \text{ мкм}^2$) та периметром $15,993 \pm 1,541 \text{ мкм}$ (від 13,127 до 19,008 мкм), більшою мірою однакові (невеликі стандартні відхилення), помірної круглості ($0,746 \pm 0,098$) клітини, що стали в цьому дослідженні еталоном оцінювання параметрів для неопластичних клітин.

Найбільшу проблему в діагностиці анапластичних пухлин становлять малі за діаметром

круглоклітинні патерни, так звані «small round cell tumors», які можуть міститись у різних за гістогенезом пухлинах. Морфологічні особливості таких підтипів – це невеликі, круглі/овальні, тісно упаковані недиференційовані клітини з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, «слабкою» цитоплазмою та круглими ядрами з рівномірно розподіленим, трохи грубим хроматином.

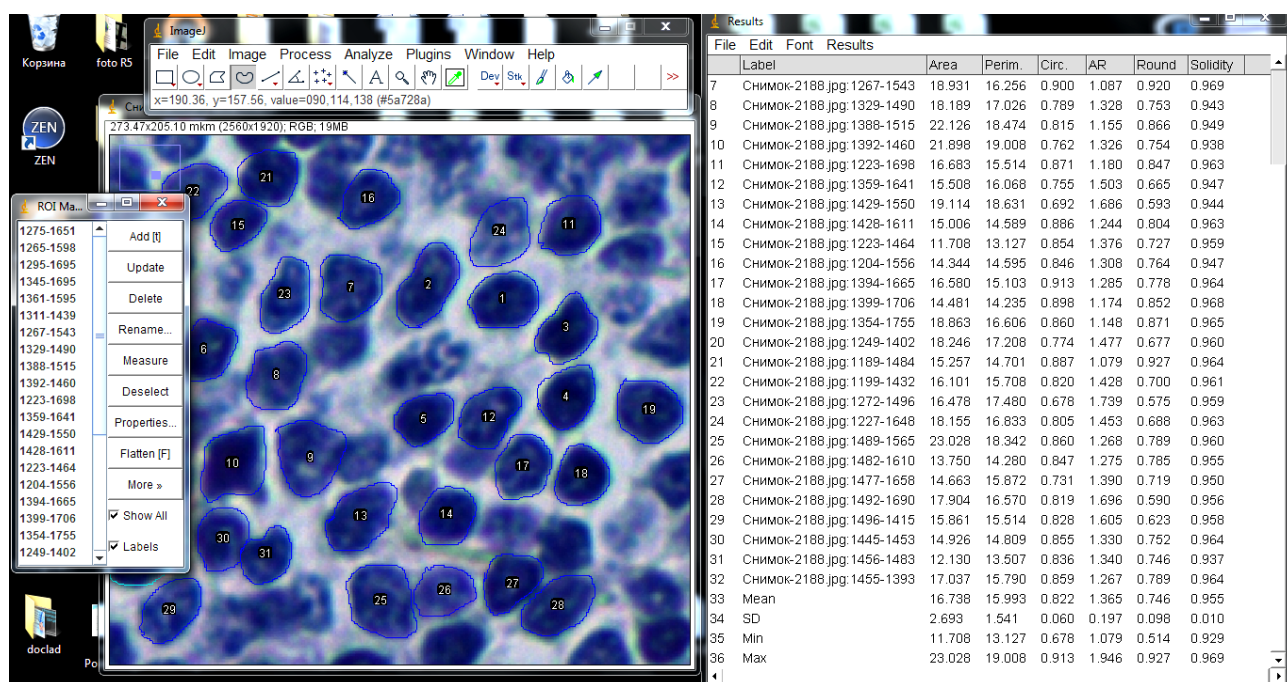


Рис. 1. Визначення параметрів клітин лімфної тканини лімфатичного вузла ший в програмі ImageJ

Алгоритм ІГХ аналізу подібного ушкодження починається зі встановлення лінії детермінації, для чого використовують ІГХ маркери до проміжних філаментів: Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (епітеліальне походження), загальний лейкоцитарний антиген CD45 (гемопоетичне), Vimentin (мезенхімальне), S100 (меланоцитарне). Окрім позитивності на ці маркери, ми пропонуємо (для зменшення суб'єктивності оцінювання) враховувати реальні розміри ядер неопластичних клітин, що були визначені нами в програмі ImageJ.

Після проведення першої ланки ІГХ дослідження (Cytokeratin, Pan AE1/AE3; Vimentin; CD45, S100), виявилися 5 досить різних фенотипів, але треба відзначити, що більшу частину ушкоджень представили Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативні (-); Vimentin – частково позитивні (+/-) або строго позитивні (+) ураження ЛВШ (27 із 41 спостереження, 65,85%):

- 23 із 41 (56,10%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – частково позитивних (+/-), CD45 (+) – позитивних; S100 (-) – негативних;
- 2 із 41 (4,88%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – строго позитивних (+); CD45 (-) – негативних, S100 (+) – позитивних;
- 2 із 41 (4,88%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – строго позитивних (+); CD45 (-) – негативних, S100 (-) – негативних;
- 10 із 41 (24,39%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивних (+) й Vimentin – строго негативних (-), CD45 (-) – негативних, S100 (-) – негативних;
- 4 із 41 (9,8%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивних (+); Vimentin – позитивних (+); CD45 (-) – негативних; S100 (-) – негативних.

Дослідження морфології та параметрів ядер першої підгрупи Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – частково позитивних (+/-), CD45 (+) – позитивних; S100 (-) – негативних

фенотипів злоякісних пухлин дозволило розподілити їх на три підгрупи:

1.1 підгрупа (6 із 23 спостережень, 26,08%) – малі (менше або на рівні звичайних лімфоцитів ЛВШ) за мономорфні круглі дисоційовані клітини без десмопластичної реакції строми, яким

відповідали фенотипи лімфоми з малих лімфоцитів / хронічний лімфолейкоз, лімфоми з клітин маргінальної зони, крупноклітинної В-клітинної лімфоми, збагаченої Т-клітинами (табл. 3, рис. 2 А).

Таблиця 3

Морфометричні показники першої підгрупи Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-) фенотипу ушкоджень ЛВШ

Показники морфометрії неопластичних клітин	Площа (мкм ²)	Периметр (мкм)	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ)
Середнє значення	14,902	15,227	0,892
Стандартне відхилення	1,263	0,954	0,049
Мінімальне значення	13,039	13,610	0,804
Максимальне значення	17,389	17,973	0,990

1.2 підгрупа (7 із 23 спостережень, 30,43%) характеризувалась середніми розмірами ядер, які в 1,5-2,5 рази перевищували розміри звичайних лімфоцитів ЛВШ. Пухлинна тканина складалась з поліморфноядерних клітин приблизно одного розміру (35,912±6,911 мкм² і 23,380±1,902 мкм) та помірної круглості (0,798±0,099) з окремими

поодинокими крупними анапластичними клітинами (площею до 52,566 мкм² та периметром до 27,642мкм) (табл. 4, рис. 2 Б). Діагнози, що відповідали таким розмірам, виявилися дифузною крупноклітинною В-клітинною лімфомою, фолікулярною лімфомою, хворобою Кастлемана, неспецифікованою периферійною Т-клітинною лімфомою.

Таблиця 4

Морфометричні показники другої підгрупи Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-) фенотипу ушкоджень ЛВШ

Показники морфометрії неопластичних клітин	Площа (мкм ²)	Периметр (мкм)	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ)
Середнє значення	35,912	23,380	0,798
Стандартне відхилення	6,911	1,902	0,099
Мінімальне значення	24,613	20,388	0,581
Максимальне значення	52,566	27,642	0,977

1.3 підгрупа (10 із 23 спостережень, 43,48%), середні розміри пухлинних клітин якої в 3-4 рази перевищують розміри звичайних лімфоцитів ЛВШ. Це двокомпонентна дисоційована пухлинна тканина з крупними анапластичними ядрами до 107,630 мкм² (у 4 рази більше лімфоцитів) та

клітинами оточення, ядра яких лише в 1,5 рази крупніші від еталона (від 26,839 мкм²), обидва компоненти клітин помірної круглості (0,732±0,107). Таким характеристикам відповідав фенотип різних варіантів класичної лімфоми Ходжкіна (табл. 5, рис. 2 В).

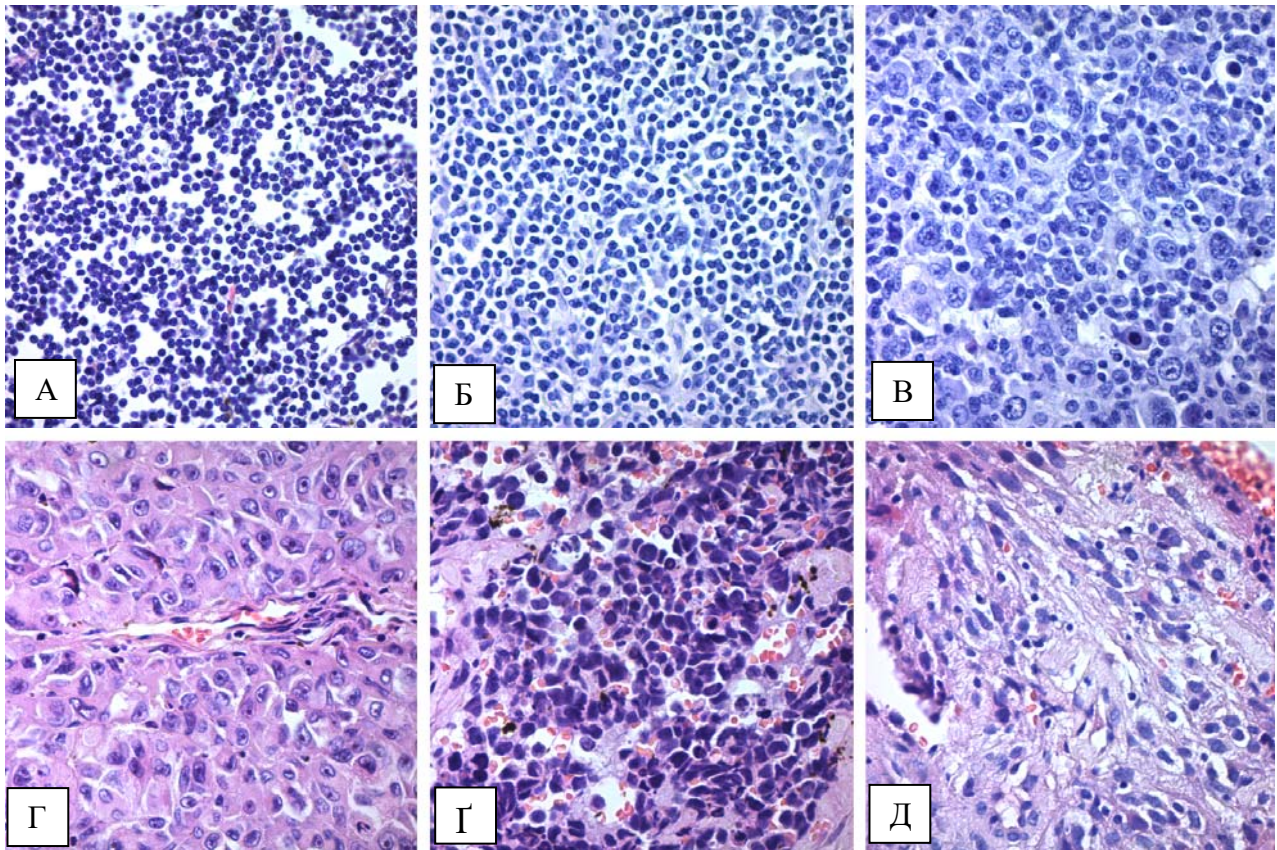


Рис. 2. А. Малі мономорфні круглі дисоційовані клітини з фенотипом Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-), Г-Е, (x400). **Б.** Середні поліморфноядерні клітини середнього розміру та помірної круглості з поодинокими крупними анапластичними клітинами, фенотип Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-), Г-Е, (x400). **В.** Двокомпонентна дисоційована пухлина: багато великих поліморфних анапластичних клітин серед однорідних малих клітин мікрооточення, фенотип Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-), Г-Е, (x400). **Г.** Пухлинні клітини з круглими ядрами середніх розмірів і рясною еозинофільною цитоплазмою, фенотип Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+), CD45 (-), S100 (+), Г-Е, (x400). **Г.** Круглі гіперхромні ядра з фенотипом Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+), CD45 (-), S100 (-), Г-Е, (x400). **Д.** Витягнуті мезенхімоподібні клітини з фенотипом Cytokeratin, Pan (-), Vimentin (+), CD45 (-), S100 (-), Г-Е, (x400).

Наступний фенотип 2 із 41 (4,88%) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – строго позитивних (+); CD45 (+) – негативних, S100 (+) – позитивних неопластичних уражень мав значні зміни в морфології порівняно з попередніми підгрупами. Клітини цих випадків характеризувались здебільшого круглими ядрами ($0,802 \pm 0,133$) середніх розмірів ($45,914 \pm 9,431 \text{ мкм}^2$ та $26,062 \pm 2,799 \text{ мкм}$), але з рясною еозинофільною цитоплазмою, що мали як ділянки дисоціації клітин, так і солідний тип будови тканини (рис. 1 Г). Клітини метастатичного ураження ЛВШ за розміром варіювали від $59,294 \text{ мкм}^2$ до $29,716 \text{ мкм}^2$ за площею та від $29,576 \text{ мкм}$ до $19,545 \text{ мкм}$ за периметром і відповідали діагнозу безпігментна меланома.

2 наступних спостереження з подібним фенотипом, але з негативним S100 (-) статусом (тобто

з усіх вищенаведених маркерів тільки Vimentin – строго позитивний) – 2 із 41 (4,88%) мали подібні середні параметри площ та периметрів ядер ($43,534 \pm 10,793 \text{ мкм}^2$ / $26,300 \pm 3,366 \text{ мкм}$ та $49,642 \pm 10,607 \text{ мкм}^2$ / $30,643 \pm 3,729 \text{ мкм}$ відповідно), але різні коефіцієнти круглості ($0,737 \pm 0,140$ та $0,460 \pm 0,097$ відповідно). Результати морфометричного дослідження відображають різні морфологічні особливості цих Vimentin (+) ушкоджень ЛВШ. Характеристики першого випадку включали клітини середнього розміру та помірної круглості з високим ядерно-цитоплазматичним коефіцієнтом (мало цитоплазми) і гіперхромними ядрами без ядерець (рис. 1 Г), остаточний діагноз після другого етапу ІГХ – метастаз альвеолярної рабдіоміосаркоми. У другому випадку – це неоплазія з яскравим мезенхімоподібним диференціюванням, таким як

дифузно розташовані витягнуті клітини середнього розміру без гнізд розташування і реактивної сполучної тканини, із судинами, що

розташовані безпосередньо між пухлинними клітинами (рис.1 Д), остаточний діагноз після другого етапу ІГХ був метастаз фібросаркоми.

Таблиця 5

Морфометричні показники третьої підгрупи Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (-), Vimentin (+/-), CD45 (+), S100 (-) фенотипу ушкоджень ЛВШ

Показники морфометрії лімфоцитів шийного л/в	Площа (мкм ²)	Периметр (мкм)	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ)
Середнє значення	55,395	29,391	0,732
Стандартне відхилення	20,642	5,822	0,107
Мінімальне значення	26,839	20,269	0,547
Максимальне значення	107,630	38,625	0,919

Треба відзначити, що більшість пацієнтів з метастатичним процесом без встановленої первинної локалізації зразу направляються на первинну біопсію без інших додаткових методів дослідження, що зазвичай допомагають патологоанатому звузати імуногістохімічну панель маркерів «для пошуку локалізації» і тим зменшити вартість дослідження. Таким чином, економічний аспект «пошуку локалізації пухлини» повністю лягає на плечі онкохворого, а патологоанатом повинен розраховувати тільки на власний досвід, не маючи можливості скористатися клінічними аспектами онкозахворювання, що спотворює клініко-морфологічний підхід у формуванні діагнозу. Як результат, навіть сприят-

ливі випадки РНПЛ мають сумнівний прогноз внаслідок пізньої або неповної діагностики.

ПІДСУМОК

Таким чином, при гістологічному дослідженні біоптатів неопластичних уражень лімфатичних вузлів доцільно використовувати поряд із первинною панеллю ІГХ маркерів об'єктивні параметри ядер пухлинних клітин (площа, периметр, коефіцієнт «круглості»), порівнюючи їх з розмірами звичайних лімфоцитів. Обробка цифрових мікрофотографій зрізів, забарвлених гематокси-ліном-еозином, не потребує додаткових економічних витрат, зменшує суб'єктивність оцінювання і суттєво допомагає визначити діагностичний алгоритм другого етапу ІГХ дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пославська О.В. Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ / О.В. Пославська // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 377-381.
2. Пославська О.В. Методологія використання програмного забезпечення для аналізу цифрових мікрофотографій на базі курсу патоморфології з метою підвищення професійного рівня студентів, аспірантів, здобувачів вищих медичних закладів / О.В. Пославська // Морфологія. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 122-126.
3. Cancer of unknown primary (CUP) presenting as a Spigelian hernia: a case report / A. Carollo, T. Rosenkranz, D.J. Smith // J. Surg. Case. Rep. – 2017. – Vol. 2017, N 4. – P. rjw218.
4. Carcinoma of Unknown Primary Site: Outcomes in Patients with a Colorectal Molecular Profile Treated with Site Specific Chemotherapy / F. Anthony Greco, Wayne J. Lenington, David R. Spigel [et al.] // J. Cancer Therapy. – 2012. – Vol. 3. – P. 37-43.
5. Fletcher C.D.M. Diagnostic histopathology of tumors / C.D.M. Fletcher. – 4th ed. – PA: Elsevier, 2013. – 1148 p.
6. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646-674.
7. Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients / C. M. Vajdic, A. L. Schaffer, T. A. Dobbins [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2015. – Vol. 39, N 4. – P. 585-592.
8. Lin F. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm / Tumor of Uncertain Origin / F. Lin, H. Liu // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2014. – Vol. 138. – P. 1583-1610.

REFERENCES

1. Poslavskaya OV. [Determination of linear dimensions and square square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 2016;10(3):377-81. Ukrainian.
2. Poslavskaya OV. [Methodology for the use of software for the analysis of digital micrographs on the base of pathomorphology course in order to increase the professional level of students and scientists]. *Morphologia*. 2015;9(3):122-6. Ukrainian.
3. Carollo A, Rosenkranz T, Smith DJ. Cancer of unknown primary (CUP) presenting as a Spigelian hernia: a case report. *J Surg Case Rep*. 2017;2017(4):rjw218.
4. Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, Varadhachary GR, Hainsworth JD. Carcinoma of Unknown Primary Site: Outcomes in Patients with a Colorectal Molecular Profile Treated with Site Specific Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*. 2012;3:37-43.
5. Fletcher CDM. author. *Diagnostic histopathology of tumors*. 4th ed. PA: Elsevier. 2013;1148.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-74.
7. Vajdic CM, Schaffer AL, Dobbins TA, Ward RL, Er CC, Pearson SA. Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(4):585-92.
8. Lin F, Haiyan Liu. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm / Tumor of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:1583-610.

Стаття надійшла до редакції
07.11.2017



УДК 616.89-008.44/.48:616-001:616-035.1

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1.124919>

А.А. Криштафор

ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ, ЗУМОВЛЕНИХ БОЙОВОЮ ТРАВМОЮ, ЗАВДЯКИ ПРОТЕКЦІЇ ЕНЕРГЕТИЧНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ КЛІТИН РЕАМБЕРИНОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.Ю. Кобеляцький)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Anesthesiology and Intensive Care
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: a.krishtafor@dma.dp.ua

Ключові слова: когнітивні порушення, бойова травма, реамберин
Key words: cognitive disorders, combat trauma, reamberin

Реферат. Профилактика и лечение когнитивных нарушений, обусловленных боевой травмой, за счёт протекции энергетической обеспеченности клеток реамберином. Криштафор А.А. Цель – исследовать состояние когнитивных функций у пострадавших с боевой травмой на фоне использования реамберина. Обследовано 37 пациентов, которые во время боевых действий в зоне АТО получили ранения одновременно разных отделов тела, разделенных на основную и контрольную группы. Тяжесть травмы определялась по шкалам ISS и EmTraS. Тяжесть состояния - по общепринятым клиническим и лабораторным показателям, а